






New substituted salicylic acid derivatives

Patent number: CH443350
Publication date: 1967-09-15
Inventor: HAACK ERICH DR PHIL (DE); GALL RUDI DR PHIL (DE); RER NAT HEERDT RUTH DR (DE); ACHELIS JOHANN DANIEL PROF DR (DE); RER NAT SCHMIDT FELIX H DR (DE)
Applicant: BOEHRINGER & SOEHNE GMBH (DE)
Classification:
- **International:** C07C65/02
- **European:** C07C45/29; C07C47/57; C07C51/16; C07C51/377; C07C65/105; C07C65/19; C07C65/24
Application number: CH19630003482 19630319
Priority number(s): DE1962B066450 19620321; DE1962B069969 19621213

Also published as:

 LU43384 (A)
 GB966479 (A)
 CH479526 (A5)
 SE312142 (B)
 FI42093B (B)

[more >>](#)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for CH443350

Abstract of corresponding document: **GB966479**

The invention comprises compounds of general formula: <FORM:0966479/C1/1> wherein X and Y represent hydrogen or halogen atoms or hydroxyl or C1- 3 alkyl or alkoxy radicals, and A is a straight or branched chain saturated or unsaturated aliphatic hydrocarbon radical containing 2 to 4 carbon atoms; and their preparation by (1) treating a compound of formula: <FORM:0966479/C1/2> or an alkali metal salt thereof, with carbon dioxide, (2) treating a compound of formula: <FORM:0966479/C1/3> with an oxidising agent, (3) treating a compound of formula: <FORM:0966479/C1/4> with a hydrohalic acid, (4) in the preceding processes where the p-position to the phenolic hydroxy group is first blocked with a halogen atom this is split off at the end of the reaction by catalytic hydrogenation, and (5) where A in a compound I is unsaturated, forming the corresponding saturated compound by catalytic hydrogenation. Sodium salts of certain products are mentioned. Starting materials obtained are 3-(a -methyl-benzyl)-5-chloro-saligenin by treatment of 2-(a -methyl-benzyl)-4-chlorophenol with aqueous alkaline formaldehyde; hydrogenation yields 3-(a -methyl-benzyl)-saligenin which can also be obtained by lithium aluminium hydride of 3-(a -methyl-benzyl)-salicylic acid; treatment with methyl iodide yields 2-methoxy-3-(a -methyl-benzyl)-benzyl alcohol, the corresponding benzoic acid being obtained by potassium permanganate oxidation. 3-(a -Methyl-benzyl)-5-chloro-salicyl aldehyde is obtained from the corresponding saligenin using m-nitrobenzene-sulphonic acid sodium salt; 3-(a -methyl-benzyl)-salicyl aldehyde is similarly obtained.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

Int. Cl.:



01

4. 12. 1967 65/02

Gesuchsnummer:

3482/63

Anmeldungsdatum:

19. März 1963, 16 $\frac{1}{2}$ Uhr

Prioritäten:

Deutschland, 21. März und
13. Dezember 1962 (B 66450
IV b/12 q, B 69969 IV b/12 o)

Patent erteilt:

15. September 1967

Patentschrift veröffentlicht:

15. Februar 1968

s

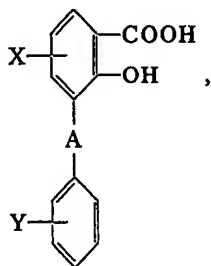
HAUPTPATENT

C. F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim-Waldhof (Deutschland)

Verfahren zur Herstellung von neuen Salicylsäure-Derivaten

Dr. phil. Erich Haack, Heidelberg, Dr. phil. Rudi Gall, Dr. rer. nat. Ruth Heerdt, Mannheim, Prof. Dr. med. Johann Daniel Achelis, Heidelberg, und Dr. rer. nat. Felix H. Schmidt, Mannheim-Neuostheim (Deutschland), sind als Erfinder genannt worden

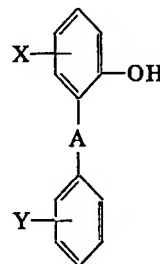
1
In 3-Stellung durch einen Aralkylrest substituierte
Salicylsäuren der Formel



in welcher X und Y Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl-
oder niedrige Alkyl- bzw. Alkoxygruppen bedeuten und
A einen geradkettigen oder verzweigten, gesättigten oder
ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest von
2-4 Kohlenstoffatomen vorstellt, sind in der Literatur
bisher nicht beschrieben.

Es wurde gefunden, daß diese neuen Verbindungen
eine starke Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel
haben, die sich in ihrer Fähigkeit zur Senkung des nor-
malen Blutzuckerspiegels und insbesondere des phato-
logisch erhöhten Blutzuckerspiegels zeigt. Eine im Prin-
zip gleichartige Wirkung besitzt auch – wie bereits be-
kannt – die Salicylsäure sowie einige ihrer Substitutions-
produkte (vgl. z. B. J. Pharm. a. Pharmacol., 11/1959,
S. 705; Biochem. J. 75/1960, S. 298). Die Wirkung
der neuen Verbindungen ist jedoch wesentlich höher
(etwa das 5- bis 10fache und mehr); dabei ist gleich-
zeitig die akute Toxizität nur wenig höher als die der
Salicylsäure selbst. Die Verbindungen besitzen somit
hohes Interesse, insbesondere zur Behandlung von dia-
betischen Zuständen, wofür sie entweder allein oder in
Kombination mit anderen, gleichfalls auf den Kohle-
hydratstoffwechsel einwirkenden Substanzen geeignet
sind.

2
Die Erfindung betrifft ein Verfahren für Herstellung
der neuen Aralkyl-salicylsäuren, bei welchem man ein
substituiertes Phenol der Formel



bzw. dessen Alkalisalze mit Kohlendioxyd behandelt.
Diese Carboxylierung wird vorzugsweise unter den
Reaktionsbedingungen der Kolbe-Schmitt-Synthese oder
einer der bekannten Variationen dieses Verfahrens vor-
genommen (vgl. Chem. Reviews 57/1957, S. 583). An-
stelle der freien Phenole kann man auch o-metallierte
Derivate der Carboxylierung unterwerfen.

Bei der oben genannten Reaktion ist es mitunter
wünschenswert oder erforderlich, daß man die p-Stel-
lung zur OH-Gruppe zwischenzeitlich durch eine nach
erfolgter Umsetzung leicht abspaltbare Gruppe blockiert.
Hierfür kommen Halogen, Nitro- oder Aminogruppen
in Frage, die man z. B. durch reduktive Verfahren wieder
entfernen kann; eine weitere Möglichkeit ist die Blok-
kierung der p-Stellung mit einem tert.-Butylrest, welcher
mit Aluminiumchlorid abspaltbar ist. Die Herstellung
der ungesättigten Salicylsäure-Derivate (A \equiv ungesättig-
ter, geradkettiger oder verzweigter aliphatischer Kohlen-
wasserstoffrest) erfolgt prinzipiell in analoger Weise wie
die der gesättigten Verbindungen, wobei allerdings die-
jenigen Methoden weniger geeignet sind, bei denen die
ungesättigte Aralkylgruppe in Mitleidenschaft gezogen
wird.

Die ungesättigten Salicylsäure-Derivate besitzen selbst eine starke blutzuckersenkende Wirkung. Sie sind aber auch wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindungen obiger Formel, in welcher A einen Alkylrest bedeutet; denn sie lassen sich durch Hydrierung in einfacher Weise in die Aalkyl-salicylsäuren überführen.

Beispiele

1. 3-(α -Methyl-benzyl)-salicylsäure

In eine Lösung von 38 g 2-(α -Methyl-benzyl)-phenol in 500 cm³ Xylol werden unter Rückfluß und ständigem Durchleiten von Kohlendioxyd 8,8 g Natrium in kleinen Stücken innerhalb von 2 Stunden eingetragen. Anschließend wird noch weitere 4 Stunden unter Durchleiten von Kohlendioxyd erhitzt. Nach dem Abkühlen löst man nichtumgesetzte Natriumreste mit Alkohol und engt die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Äther extrahiert. Der ätherischen Lösung entzieht man die gebildete Säure mit Sodalösung, während nichtumgesetztes Ausgangs-Phenol im Äther verbleibt und zurückgewonnen wird. Die Sodalösung wird nun angesäuert, erneut mit Äther extrahiert und der Äther nach dem Trocknen eingeeengt. Als Rückstand erhält man 29,5 g (= 63,6 % d. Th.) 3-(α -Methyl-benzyl)-salicylsäure vom Fp. 132–134°. Der Schmelzpunkt steigt nach Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin (5 : 1) oder aus 50 % wäßrigem Alkohol auf 136–138°.

In analoger Weise erhält man die folgenden Verbindungen:

3-(α , α -Dimethyl-benzyl)-salicylsäure	Fp. 199–200°
3-(α -Methyl-2'-methylbenzyl)-salicylsäure	Fp. 186–187°
3-(β -Phenyl-äthyl)-salicylsäure	Fp. 145–147°
3-(α -Äthyl-benzyl)-salicylsäure	Fp. 114–116°

2. 3-(α -Methyl-2'-methoxybenzyl)-salicylsäure

12,2 g 2-(α -Methyl-2'-methoxybenzyl)-phenol-Natriumsalz werden in 35 cm³ Diäthylenglykol-dimethyl-äther gelöst und im 200 cm³-Autoklav 10 Stunden bei 200° unter 105 atü Kohlendioxyd erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 1. Ausbeute 60 % d. Th. 3-(α -Methyl-2'-methoxybenzyl)-salicylsäure vom Fp. 176°.

3. 3-(α -Methyl-4'-chlorbenzyl)-salicylsäure

2,77 g Natrium werden in 50 cm³ abs. Methanol gelöst und 27 g 2-(α -Methyl-4'-chlorbenzyl)-phenol (Kp_{0,2} 159–160°) zugegeben. Das Methanol wird im Vakuum verdampft. Den Rückstand nimmt man zweimal in je 20 cm³ abs. Xylol auf und engt wieder im Vakuum ein. Schließlich gibt man nochmals 30 cm³ Xylol zu und destilliert das Xylol ohne Vakuum unter Einleiten von Stickstoff ab. Nach Zugabe von 100 cm³ Xylol wird bei 130–140° unter Rühren 9 Stunden trockenes Kohlendioxyd eingeleitet. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 1. Ausbeute: 15,6 g 3-(α -Methyl-4'-chlorbenzyl)-salicylsäure vom Fp. 189°.

4. Nach der in Beispiel 1 beschriebenen Methode erhält man die folgenden Verbindungen:

3-(γ -Phenyl-propyl)-salicylsäure	F. 128–130°
3-(α -Methyl-benzyl)-6-methyl-salicylsäure	F. 129–131°
3-(α -Methyl-benzyl)-5-methyl-salicylsäure	F. 160–161°

3-(α -Methyl-m-methylbenzyl)-salicylsäure F. 106–108°

3-(α -Methyl- β -phenäthyl)-salicylsäure F. 125–127°

3-(β -o-Hydroxy-phenäthyl)-salicylsäure F. 160–162°

5 3-(α -Methyl-benzyl)- γ -resorcyalsäure F. 167°

3-(α -Methyl-p-methylbenzyl)-salicylsäure F. 160°

5. In analoger Weise wie im Beispiel 2 beschrieben – jedoch unter Verwendung von Xylol als Lösungsmittel – erhält man die 3-(α -Methyl-o-fluorbenzyl)-salicylsäure vom F. 157–158°.

6. Nach der in Beispiel 3 beschriebenen Methode erhält man folgende Verbindungen:

15 3-(α -Methyl-m-chlorbenzyl)-salicylsäure	F. 95°
3-(β -o-Chlor-phenäthyl)-salicylsäure	F. 163°

7. 3-(α -Vinyl-benzyl)-salicylsäure

11 g Natrium werden in 400 ml trockenem Xylol geschmolzen. Dann läßt man 50 g 2-(α -Phenyl-allyl)-phenol (hergestellt nach B. 58/1925, S. 275) in 100 ml Xylol zulaufen. Anschließend leitet man in die Lösung unter Rühren und Rückfluß 9 Stunden Kohlendioxyd ein. Nach Abkühlen gibt man etwas Alkohol zu und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Sodalösung aufgenommen und diese mehrmals mit Ligroin extrahiert. Aus dem Ligroinextrakt können 12 g nichtumgesetztes Ausgangsphenol zurückgehalten werden. Die wäßrige Lösung wird mit Tierkohle erhitzt und in das Filtrat Schwefeldioxyd eingeleitet. Das ausgefallene Produkt wird bei Raumtemperatur abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 40,2 g 3-(α -Vinyl-benzyl)-salicylsäure vom F. 119–122°. Nach Umkristallisieren aus Benzol/Ligroin schmilzt die Verbindung bei 124 bis 125°; Ausbeute an reinem Produkt: 28,2 g (= 61 % d. Th., bezogen auf umgesetztes Ausgangsphenol).

Durch katalytische Hydrierung der 3-(α -Vinyl-benzyl)-salicylsäure unter Verwendung von Palladium-Kohle als Katalysator erhält man in 93 % iger Ausbeute die im Beispiel 1 beschriebene 3-(α -Äthyl-benzyl)-salicylsäure vom F. 114–116°.

8. 3-(β -Styryl)-salicylsäure

11,8 g o-Oxystilben (Fp. 145–146°; A. 433/1923, S. 240) werden mit molaren Mengen Natriummethylat (13,8 g Natrium in 40 ml absol. Methanol) in das Natriumsalz übergeführt. Zur Entfernung des Methanols wird Xylol zugesetzt und so lange destilliert, bis nur noch reines Xylol übergeht. Anschließend versetzt man die Xylol-Lösung des Natriumsalzes mit 4,2 g Kaliumcarbonat und carboxyliert 7 Stunden im Autoklav bei 130° unter 56 atü Kohlendioxyd-Druck. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser extrahiert, der erhaltene Extrakt angesäuert und ausgeäthert. Der Ätherextrakt wird mit verdünnter Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt, die erhaltene Lösung angesäuert und der Niederschlag abfiltriert. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol erhält man 4,9 g 3-(β -Styryl)-salicylsäure vom F. 201–203°; Ausbeute 34 % d. Th.

In analoger Weise erhält man die folgenden Verbindungen:

65 3-(α -Methyl- β -styryl)-salicylsäure	F. 155–158°
--	-------------

Das als Ausgangsprodukt verwendete o-(α -Methyl- β -styryl)-phenol siedet bei Kp_{0,1} 123–129°. Die Reini-

gung des Endprodukts erfolgt über das Natriumsalz,

3-[β -(2'-Chlor-styryl)]-salicylsäure F. 220-222°

Das als Ausgangsprodukt verwendete o-Chlor-o'-oxystilben schmilzt bei 133°. Die Reinigung des Endprodukts erfolgt über das Natriumsalz.

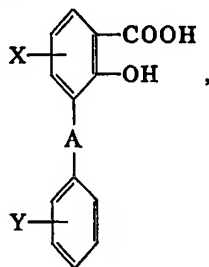
3-(α -Styryl)-salicylsäure F. 143-145°

Das als Ausgangsprodukt verwendete 2-(α -Methylen-benzyl)-phenol wird nach B 36/1903, S. 4002 hergestellt. Die Reinigung des Endprodukts erfolgt durch Umkristallisation aus Benzol/Ligroin.

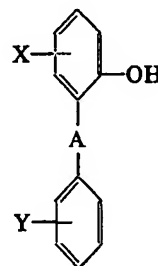
Durch katalytische Hydrierung der letztgenannten Verbindung unter Verwendung von Palladium-Kohle als Katalysator erhält man in 96%iger Ausbeute die im Beispiel 1 beschriebene 3-(α -Methyl-benzyl)-salicylsäure vom F. 136-138°.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Salicylsäure-Derivaten der Formel



in welcher X und Y Wasserstoff, Halogen, Hydroxyl- oder niedrige Alkyl- bzw. Alkoxygruppen bedeuten und A einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest von 2-4 Kohlenstoffatomen vorstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man ein substituiertes Phenol der Formel



in welcher X, Y und A die oben angegebene Bedeutung haben bzw. dessen Alkaliverbindungen mit Kohlendioxyd behandelt.

UNTERANSPRUCH

Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, daß man in Verbindung mit freier p-Stellung zur OH-Gruppe diese p-Stellung intermediär durch einen nach erfolgter Umsetzung abspaltbaren Substituenten blockiert.

C. F. Boehringer & Soehne GmbH
Vertreter: Dr. G. Volkart & Co., Zürich